



УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ ВО ШТИП

Зорица Арсова-Сарафиновска

Марија Дарковска-Серафимовска

Трајан Балканов

## КЛИНИЧКА ФАРМАЦИЈА

УЧЕБНИК



Штип, 2020



УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ ВО ШТИП

Зорица Арсова-Сарафиновска  
Марија Дарковска-Серафимовска  
Трајан Балканов

**КЛИНИЧКА ФАРМАЦИЈА**  
**УЧЕБНИК**



УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ ВО ШТИП

**Автори:**

Проф. д-р Зорица Арсова-Сарафиновска  
Доц. д-р Марија Дарковска-Серафимовска  
Проф. д-р Трајан Балканов

**КЛИНИЧКА ФАРМАЦИЈА  
УЧЕБНИК**

**Рецензенти:**

Проф. д-р Милка Здравковска  
Проф. д-р Бистра Ангеловска

**Лектор:**

Ранко Младеноски

**Техничко уредување:**

Проф. д-р Зорица Арсова-Сарафиновска

**Издавач:**

Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип

**Електронско издание**

CIP - Каталогизација во публикација  
Национална и универзитетска библиотека "Св. Климент Охридски", Скопје

615.03(075.8)

АРСОВА-Сарафиновска, Зорица  
Клиничка фармација [Електронски извор] : учебник / Зорица  
Арсова-Сарафиновска, Марија Дарковска-Серафимовска, Трајан Балканов. -  
Штип : Универзитет "Гоце Делчев", Факултет за медицински науки, 2020

Начин на пристапување (URL): <https://e-lib.ugd.edu.mk/926>. - Текст во  
PDF формат, содржи 195 стр., илустр. - Наслов преземен од екранот. -  
Опис на изворот на ден 15.06.2020

ISBN 978-608-244-732-2

1. Дарковска-Серафимовска, Марија [автор] 2. Балканов, Трајан [автор]  
а) Клиничка фармација -- Високошколски учебници

COBISS.MK-ID 51375109

# УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП

ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ



Автори:

Проф. д-р Зорица Арсова-Сарафиновска

Доц. д-р Марија Дарковска-Серафимовска

Проф. д-р Трајан Балканов

## **КЛИНИЧКА ФАРМАЦИЈА**

**УЧЕБНИК**

Штип, 2020

## ПРЕДГОВОР

Учебникот „КЛИНИЧКА ФАРМАЦИЈА“ е наменет првенствено на студентите на студиската програма – магистер по фармација, кои го слушаат предметот КЛИНИЧКА ФАРМАЦИЈА на Факултетот за медицински науки, на Универзитетот „Гоце Делчев“ во Штип. Текстот е претставен во согласност со наставниот план и програма по КЛИНИЧКА ФАРМАЦИЈА, а подготвен со цел да им помогне на студентите во совладување на предвидениот материјал и да им го направи учењето полесно и поинтересно.

Со помош на овој текст студентите ќе се запознаат со поимот и дефиницијата за клиничка фармација, главната цел и нивоата на дејствување на клиничките фармацевти, нивната улога и задачи во современиот интегриран здравствен систем. Оваа учебник ќе им овозможи на студентите да ги прошират своите знаења за интеракциите на лекови и механизмите на нивно настанување, да ги препознаваат лековите со висок потенцијал за појава на интеракции, како и групите пациенти со зголемен ризик за интеракции на лекови. Посебно внимание е посветено на несаканите реакции на лекови, нивната класификација на тип А и тип Б, најважните фактори на предиспозиција, механизмите за нивно настанување, утврдување и следење, како и со системот за известување за несакани реакции на лековите. Во текстот се утврдуваат и најважните поими од областа на клиничката фармакологија, а се воведува и поимот за клиничка фармакокинетика како примена на фармакокинетиката во широк опсег на клинички случаи. Студентите се запознаваат и со основните принципи на фармакоекономијата и управувањето со лекови. Целта на фармакоекономијата е да се постигне оптимален однос помеѓу цената и ефектите на лековите, притоа земајќи ги предвид етичките вредности на фармацијата кои го ставаат „здравјето на пациентот пред економскиот бенефит“. Посебно поглавје во ова учебно помагало е посветено на интерпретација на лабораториските резултати, неопходно за успешно функционирање на клиничките фармацевти. Исто така, во текстот се претставени и препораки за примена на лекови во специфични популациони групи (деца, стари, новороденчиња...). Фармакокинетските промени кај децата имаат значајна улога во однос на тоа како лекот се поднесува од организмот и мора да се земат предвид кога се одредува режим на дозирање (на пример, тежината и висината на децата се менуваат за многу краток период, а деталите за пациентите мора да бидат точни за да се обезбеди соодветна доза). Од друга страна, постарите луѓе често боледуваат од хронични болести и се главни потрошувачи на лекови. Како последица од стареењето се јавуваат многу физиолошки промени кои влијаат врз апсорпцијата, метаболизмот, врзувањето за плазматски протеини, распределбата и излучувањето на лековите и кои треба да се земат предвид при дозирањето. На крајот на учебникот се дадени и примери на случаи, со цел студентите да ја вежбаат примената на стекнатото теоретско знаење на реални случаи.

За успешно совладување на предвидениот материјал од КЛИНИЧКА ФАРМАЦИЈА, студентите треба да ги употребат и стекнатите знаења од другите предмети, посебно од фармакологија и клиничка биохемија. Исто така, неопходно е и редовно следење на практичната и теоретска настава. Секако, за одредени прашања, се препорачува и користење на литературата која е претставена на крајот на текстот, а која ни послужи во подготвување на оваа учебник. Се надеваме дека изнесените информации во учебникот на студентите ќе им бидат од корист во нивното натамошно студирање, но и во текот на професионалната кариера, како прирачник за брзо потсетување на наученото.

Учебникот „КЛИНИЧКА ФАРМАЦИЈА“ ја рецензираа проф. д-р Милка Здравковска и проф. д-р Бистра Ангеловска. Им должиме голема благодарност за вложеното време и труд и корисни и значајни сугестии во однос на обликувањето на овој текст.

*Од авторите*

## СОДРЖИНА

<b>1. ЦЕЛ И ЗНАЧЕЊЕ НА КЛИНИЧКА ФАРМАЦИЈА .....</b>	<b>11</b>
1.1. Развој на клиничката пракса во фармацијата .....	11
1.2. Поим и дефиниција .....	12
1.3. Клиничка фармација, цели .....	13
1.3.1. Нивоа на дејствување на клиничките фармацевти .....	13
1.4. Клинички фармацевт - функции и задачи .....	15
1.4.1. Клинички фармацевт – улоги .....	15
1.4.2. Клинички фармацевт со другите здравствени работници .....	16
1.4.3. Клинички фармацевт со пациентот .....	16
1.5. Комплијанса - соработка на пациентот .....	16
1.5.1. Фактори кои влијаат врз комплијансата .....	16
1.6. Грешки во лекувањето .....	17
1.7. Проблеми со кои се соочува клиничкиот фармацевт .....	18
1.8. Професионална едукација .....	18
1.9. Концепт на фармацевтска грижа .....	18
1.9.1. Проблеми поврзани со лекови .....	19
1.9.2. Придобивки од фармацевтската грижа .....	20
1.9.3. Фармацевтски консултации .....	21
<b>2. ИНТЕРАКЦИИ НА ЛЕКОВИ .....</b>	<b>39</b>
2.1. Поим, дефиниција .....	39
2.2. Епидемиологија .....	40
2.3. Лекови со висок потенцијал за појава на интеракции .....	41
2.3.1. Терапевтски индекс и терапевтска ширина, поими .....	41
2.4. Пациенти со зголемен ризик за интеракции на лекови .....	42
2.5. Механизми на интеракциите на лекови .....	42
2.5.1. Фармакокинетски интеракции .....	42
2.5.1.1. Интеракции на ниво на апсорпција на лекот .....	43
2.5.1.2. Интеракции на ниво на дистрибуција на лек .....	44
2.5.1.3. Интеракции на ниво на метаболизам на лекови .....	45
2.5.1.4. Интеракции на ниво на елиминација на лек .....	50
2.5.2. Фармакодинамски интеракции .....	51
2.5.2.1. Директни фармакодинамски интеракции .....	51
2.5.2.2. Индиректни фармакодинамски интеракции .....	52
2.6. Интеракции меѓу лекови и храна .....	52
2.7. Интеракции меѓу лекови и хербални препарати.....	53
2.8. Интеракции на лекови со пушење на цигари .....	54
<b>3. НЕСАКАНИ РЕАКЦИИ НА ЛЕКОВИ .....</b>	<b>58</b>
3.1. Дефиниции и класификација .....	58
3.1.1. Несакани реакции на лекови од тип А .....	58
3.1.2. Несакани реакции на лекови од тип Б .....	58
3.2. Епидемиологија .....	59
3.3. Фактори на предиспозиција .....	59
3.3.1. Истовремена примена на повеќе лекови .....	59
3.3.2. Возраст на пациентите .....	60
3.3.3. Пол .....	60
3.3.4. Присуство на други болести (коморбидитет) .....	61
3.3.5. Раса и генетски полиморфизам .....	61
3.4. Механизми за настанување на несакани реакции на лекови од тип А .....	61
3.4.1. Варијабилност во фармацевтските својства на лекот .....	61
3.4.2. Варијабилност во фармакокинетските својства на лекот .....	62
3.4.2.1. Несакани реакции заради промени на апсорпцијата на лекот.....	62
3.4.2.2. Несакани реакции заради промени во распределбата на лекот.....	62
3.4.2.3. Несакани реакции заради промени во излучувањето на лекот.....	62
3.4.2.4. Несакани реакции заради промени во метаболизмот на лек .....	63
3.4.3. Промени во фармадинамските својства на лекот .....	65

3.5.	Механизми за настанување на несакани реакции на лекови од тип Б .....	66
3.5.1.	Несакани реакции заради фармацевтски причини .....	66
3.5.2.	Несакани реакции заради промени во фармакокинетиката на лекот .....	66
3.5.3.	Несакани реакции заради промени во фармакодинамиката на лекот .....	66
3.5.3.1.	Недостаток на еритроцитна гликоза-6-фосфат дехидрогеназа .....	67
3.5.3.2.	Херeditарна метхемоглобинемија .....	67
3.5.3.3.	Малигна хипертермија .....	67
3.5.3.4.	Глауком предизвикан од кортикостероиди .....	68
3.5.3.5.	Опструктивна жолтица предизвикана од контрацептиви .....	68
3.5.3.6.	Имунолошки причини за појава на абнормален одговор .....	68
3.6.	Утврдување и следење на несаканите реакции на лекот .....	68
3.6.1.	Студии на случај (Case reports).....	68
3.6.2.	Кохортни студии .....	68
3.6.3.	Студии на случаи со контрола (Case/ Controls Study) .....	69
3.7.	Систем за известување за несакани реакции на лековите .....	69
3.8.	Препознавање на несакани реакции на лековите .....	70
3.8.1.	Утврдување на веројатноста за појава на несакана реакција .....	71
3.8.2.	Задоцнети реакции на лековите .....	71
3.8.3.	Несакани реакции по престанок на терапијата .....	71
<b>4.</b>	<b>КЛИНИЧКА ФАРМАКОКИНЕТИКА .....</b>	<b>76</b>
4.1.	Терапевтски мониторинг на лековите (ТМЛ) .....	76
4.2.	Основни фармакокинетски поими .....	77
4.2.1.	Волумен на распределба (дистрибуција) .....	77
4.2.2.	Еднопросторен модел – една доза, интравенска примена .....	79
4.2.3.	Елиминација на лек .....	79
4.2.4.	Кинетика на елиминација од прв ред .....	80
4.2.5.	Константа на елиминација .....	81
4.2.6.	Апсорпција .....	82
4.2.7.	Начин (режим) на дозирање .....	83
4.2.8.	Максимална и минимална концентрација .....	83
4.3.	Интерпретација на податоците .....	84
4.4.	Клиничка примена .....	85
4.4.1.	Процена на клиренс на креатинин .....	85
4.4.2.	Дигоксин, дејство и употреба .....	86
4.4.3.	Теофилин .....	87
4.4.4.	Гентамицин .....	88
4.4.5.	Литиум .....	90
4.4.6.	Фенитоин .....	92
4.4.7.	Карбамазепин .....	93
4.4.8.	Фенобарбитал .....	94
4.4.9.	Примидон .....	95
4.4.10.	Валпроат .....	95
4.4.11.	Ламотригин, вигабатрин, габапентин, тиагабин, топирамат, прегабалин, лакозамид и леветирацетам .....	96
4.4.12.	Циклоспорин .....	96
<b>5.</b>	<b>ФАРМАКОЕКОНОМИЈА .....</b>	<b>100</b>
5.1.	Цели и задачи на фармакоекономијата .....	100
5.2.	Можни причини за зголемување на трошоците за лекови .....	102
5.3.	Фармакоекономија - основни концепти и терминологија .....	103
5.4.	Методи на фармакоекономски евалуации .....	106
5.4.1.	Анализа на трошокот во однос на користа (CBA) .....	106
5.4.2.	Анализа на трошокот во однос на ефикасноста (CEA) .....	107
5.4.3.	Анализа на минимизирање на трошоците (CMA) .....	107
5.4.4.	Анализа на трошоците во однос на придобивките (CUA) .....	108
5.4.5.	Дисконтирање, процена на трошоците и последиците .....	111

<b>6.</b>	<b>ИНТЕРПРЕТАЦИЈА НА РЕЗУЛТАТИ ОД ЛАБОРАТОРИСКИ АНАЛИЗИ .....</b>	<b>113</b>
6.1.	Референтни вредности .....	113
6.2.	Биохемиски анализи .....	113
6.2.1.	Натриум и воден баланс .....	113
6.2.1.1.	Вода и осмоларност на екстрацелуларна течност .....	114
6.2.1.2.	Распределба на натриум .....	114
6.2.1.3.	Натриум и екстрацелуларна течност .....	115
6.2.2.	Калиум .....	116
6.2.3.	Калциум .....	118
6.2.4.	Фосфати .....	119
6.2.5.	Магнезиум .....	120
6.2.6.	Бикарбонати и ацидо-базна рамнотежа .....	120
6.2.7.	Гасни анализи во крвта .....	121
6.2.8.	Креатинин .....	122
6.2.9.	Уреа .....	122
6.2.10.	Амонијак .....	123
6.2.11.	Албумини .....	123
6.2.12.	Имуноглобулини .....	124
6.2.13.	Билирубин .....	125
6.2.14.	Гликоза .....	127
6.2.15.	Гликолизирани хемоглобин .....	127
6.2.16.	Мочна киселина .....	127
6.2.17.	Ц-реактивен протеин (CRP) .....	127
6.2.18.	Ксантохромја .....	128
6.2.19.	Витамин B12 и фолат .....	128
6.3.	Ензимски статус .....	128
6.3.1.	Алкална фосфатаза .....	129
6.3.2.	Кисела фосфатаза .....	129
6.3.3.	Трансаминази .....	130
6.3.4.	Гама-глутамил трансептидаза (GGT) .....	130
6.3.5.	Лактат дехидрогеназа (LDH) .....	130
6.3.6.	Креатин киназа (CK) .....	131
6.3.7.	Амилаза .....	131
6.4.	Хематолошки профил .....	131
6.4.1.	Еритроцити .....	131
6.4.1.1.	Развој на еритроцити .....	132
6.4.1.2.	Ретикулоцити .....	133
6.4.1.3.	Просечен клеточен волумен .....	133
6.4.1.4.	Пакуван клеточен волумен или хематокрит .....	134
6.4.1.5.	Просечен клеточен хемоглобин .....	134
6.4.1.6.	Просечна концентрација на клеточен хемоглобин .....	134
6.4.1.7.	Хемоглобин .....	134
6.4.1.8.	Седиментација на еритроцити .....	135
6.4.2.	Тромбоцити, крвни плочки .....	135
6.4.3.	Леукоцити .....	136
6.4.3.1.	Видови на леукоцити .....	136
6.4.3.2.	Леукоцити, неутрофили .....	137
6.4.3.3.	Леукоцити, еозинофили .....	137
6.4.3.4.	Леукоцити, базофили .....	137
6.4.3.5.	Лимфоцити .....	138
6.4.3.6.	Моноцити .....	138
6.5.	Други лабораториски тестови .....	138
6.5.1.	Тестови за следење на антикоагулантна терапија .....	138
6.5.1.1.	Определување на протромбинско време .....	139
6.5.1.2.	Тромботест .....	139
6.5.1.3.	Активирано нецелосно тромбoplastинско време .....	139
6.5.1.4.	Кумбсов тест .....	139
6.5.1.5.	Серумско железо, железо-врзувачки капацитет и феритин .....	140
6.5.1.6.	Д-димери .....	140
6.5.2.	Срцеви маркери .....	140
6.5.2.1.	Тропонини .....	140



6.5.3.	Туморски маркери .....	141
<b>7.</b>	<b>УПОТРЕБА НА ЛЕКОВИ КАЈ НОВОРОДЕНЧИЊА .....</b>	<b>151</b>
7.1.	Диспозиција на лекови кај новороденчиња .....	151
7.1.1.	Апсорпција .....	151
7.1.2.	Дистрибуција .....	152
7.1.3.	Метаболизам .....	152
7.1.4.	Елиминација .....	152
7.2.	Нјачести клинички нарушувања .....	153
7.2.1.	Синдром на респираторен дистрес .....	153
7.2.2.	Отворен артериски канал .....	155
7.2.3.	Бронхопулмонарна дисплазија .....	155
7.2.4.	Инфекции .....	156
7.2.5.	Некротизирачки ентероколитис .....	157
7.2.6.	Хеморагична болест на новороденчето .....	158
7.2.7.	Апнеа .....	158
7.2.8.	Конвулзии .....	158
7.3.	Принципи и цели на терапијата .....	159
7.3.1.	Брз раст .....	159
7.3.2.	Тераписки мониторинг на лекови .....	160
7.3.3.	Избегнување на оштетување .....	160
7.3.4.	Временска рамка на клинички промени .....	160
7.3.5.	Грижа за пациенти и родители .....	160
<b>8.</b>	<b>УПОТРЕБА НА ЛЕКОВИ КАЈ ДЕЦА .....</b>	<b>165</b>
8.1.	Употреба на лекови во педијатрија – вовед .....	165
8.2.	Демографски податоци .....	165
8.3.	Диспозиција на лекови кај деца .....	167
8.3.1.	Фармакокинетски фактори .....	167
8.3.1.1.	Апсорпција на лекови кај деца .....	167
8.3.1.2.	Дистрибуција на лекови кај деца .....	168
8.3.1.3.	Метаболизам на лекови кај деца .....	169
8.3.1.4.	Екскреција на лекови преку бубрези .....	169
8.3.2.	Преостанати фактори во диспозицијата на лековите .....	170
8.4.	Терапија со лекови кај деца .....	170
8.4.1.	Избор на препарат .....	171
8.4.1.1.	Перорална апликација .....	171
8.4.1.2.	Ректална апликација .....	171
8.4.1.3.	Парентерална апликација .....	172
8.4.1.4.	Пулмонална администрација на лековите .....	172
8.5.	Параметри кои се следат кај децата .....	173
8.5.1.	Определување на бубрежната функција .....	174
8.6.	Несакани реакции на лекови кај децата .....	174
8.7.	Одобрение на лекови за деца .....	174
8.8.	Училишна медицина .....	175
<b>9.</b>	<b>УПОТРЕБА НА ЛЕКОВИ КАЈ ПОСТАРИ ПАЦИЕНТИ .....</b>	<b>178</b>
9.1.	Употреба на лекови во геријатерија – Вовед .....	178
9.2.	Фармакокинетика на лекови кај постари пациенти .....	178
9.2.1.	Апсорпција на лекови кај постари пациенти .....	178
9.2.2.	Метаболизам на прв премин .....	178
9.2.3.	Распределба на лекови кај постари пациенти .....	179
9.2.4.	Бубрежен клиренс на лекови кај постари пациенти .....	179
9.2.5.	Клиренс на црн дроб кај постари пациенти .....	179
9.3.	Фармакодинамика на лекови кај постари пациенти .....	180
9.3.1.	Намален хомеостатски капацитет кај постари пациенти .....	180
9.3.1.1.	Ортостатски циркулаторен одговор .....	180
9.3.1.2.	Постурална нестабилност/ контрола .....	180
9.3.1.3.	Терморегулација .....	181

9.3.1.4.	Когнитивна функција .....	181
9.3.1.5.	Функција на висцералните мускули .....	181
9.3.2.	Промена на рецептори и целни места .....	181
9.3.2.1.	Алфа-рецептори .....	181
9.3.2.2.	Бета-адренорецептори .....	182
9.3.2.3.	Холинергичен систем .....	182
9.4.	Принципи и цели на терапија со лекови кај постари луѓе .....	182
9.5.	Несакани реакции на лекови кај постари пациенти .....	184
9.6.	Комплијанса (соработка) кај постари пациенти .....	184
<b>10.</b>	<b>ВЕЖБИ .....</b>	<b>188</b>
	<b>ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>193</b>